

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA  
NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

CARLOS ALBERTO DA SILVA MAGLIANO

**EFICÁCIA DAS PRÓTESES CARPENTIER-  
EDWARDS PERICÁRDICAS: REVISÃO  
SISTEMÁTICA COM METANÁLISE**

Rio de Janeiro - Brasil

2014

# EFICÁCIA DAS PRÓTESES CARPENTIER-EDWARDS PERICÁRDICAS: REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE

Dissertação realizada como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Cardiologia

## **Mestrando:**

Carlos Alberto da Silva Magliano, médico cardiologista do Instituto Nacional de Cardiologia.

## **Orientadores:**

- Vitor Manuel Pereira Azevedo, médico, PhD em Cardiologia, pesquisador do Instituto Nacional de Cardiologia.
- Roberto Magalhães Saraiva, médico, PhD em Cardiologia, pesquisador do Instituto Nacional de Infectologia - Fundação Oswaldo Cruz.

Magliano, Carlos Alberto da Silva

Eficácia das próteses Carpentier-Edwards pericárdicas: revisão sistemática e metanálise / Carlos Alberto da Silva Magliano. Rio de Janeiro: INC, NATS 2014.

VIII, 39 f. : il. 30 cm.

Orientador: Vitor Manuel Pereira Azevedo

Dissertação (mestrado) - Instituto Nacional de Cardiologia, Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde, Pós-graduação do Instituto Nacional de Cardiologia, 2014.

Bibliografia: f. 35-42

1. Próteses valvulares cardíacas. 2. Bioprótese. 3. Revisão sistemática. 4. Avaliação de Tecnologias em Saúde - Tese. I. Azevedo, Vitor Manuel Pereira. II. Instituto Nacional de Cardiologia, Pós-graduação do Instituto Nacional de Cardiologia. III. Título.

**Eficácia das próteses Carpentier-Edwards pericárdicas: revisão  
sistemática com metanálise**

Orientadores: Vitor Manuel Pereira Azevedo  
Roberto Magalhães Saraiva

Aprovado em: 10 de março de 2014

Dissertação apresentada ao curso de  
mestrado profissionalizante em ATS  
do Instituto Nacional de Cardiologia  
em março de 2014

Banca examinadora:

Prof. Dr. Carlos Alberto Guimarães

Instituição: Universidade Federal do Rio de Janeiro

Assinatura \_\_\_\_\_

Prof. Dr. Bernardo Rangel Tura

Instituição: Instituto Nacional de Cardiologia

Assinatura \_\_\_\_\_

Prof.<sup>(a)</sup> Dr.<sup>(a)</sup> Marisa Santos

Instituição: Instituto Nacional de Cardiologia

Assinatura \_\_\_\_\_

## AGRADECIMENTOS:

Ao Instituto Nacional de Cardiologia onde me formei como Cardiologista e Ecocardiografista além de ter sido convidado para a realização deste Mestrado. Instituição da qual tenho orgulho de fazer parte como profissional.

À Prof<sup>ª</sup>. Dra Marisa Santos, maior responsável pelo desenvolvimento deste trabalho, que participou intensamente em todas as etapas, desde a sugestão do tema, me incentivando e ensinando.

Ao Prof. Dr. Vítor Manuel P. Azevedo por ter aceitado prontamente orientar esta tese e pelo seu inestimável trabalho de revisão.

Ao Prof. Dr. Roberto M. Saraiva, meu colega de trabalho, parceiro dedicado neste e em outros trabalhos científicos, coorientador desta tese, por sua competência ímpar em nortear cada passo.

Ao Marcelo Goulart pela paciência e auxílio na análise dos dados.

À equipe do NATS-INC, pelo acolhimento e aprendizado.

Às minhas amadas esposa e filhas, Adriana, Carolina e Beatriz por sua compreensão dos momentos subtraídos.

Aos meus familiares, Lizabeti, Nilton e Sandro, que através de seu carinho me permitiram progredir com maior tranquilidade.

*Desejo que estas linhas, mais do que números ou estatísticas, suscitem inspirações para novos trabalhos e melhores decisões.*

## Índice

Índice de tabelas, figuras, quadros e anexos	viii
Índice de figuras	ix
Índice de quadros	x
Lista de siglas e abreviações	xi
Resumo	xii
Abstract	xiv
Introdução	1
Descrição da doença	1
Aspectos clínicos	1
Epidemiologia da doença orovalvar no Brasil	2
Descrição da tecnologia	3
Objetivos	3
Métodos	4
Estratégia de busca	4
Definição da pergunta	4
Definição dos desfechos	4
Base de dados	4
Pesquisa em outras fontes	5
Extração de dados	6
Avaliação da qualidade de evidência	6
Avaliação da perda de acompanhamento	6
Síntese dos dados	7
Avaliação da heterogeneidade e subgrupos	7
Resultados	8
Resultados dos ensaios não controlados	9
Resultados das PCE versus próteses suínas	12
Resultados das PCE versus próteses sem base metálica	14
Resultados das PCE versus outras próteses pericárdicas	16
Resultados das PCE versus próteses mecânicas	17
Discussão	20
Limitações	25
Conclusão	25

**Índice**

	25
Recomendação	
Referências	29

## Índice de tabelas

Tabela 1 Termos de pesquisa	4
Tabela 2 Estratégia de busca por base	5
Tabela 3 Quantidade de estudos de acordo com os subgrupos de comparadores e tempo de acompanhamento das próteses Carpentier Edwards pericárdicas	9
Tabela 4 Escala GRADE para ensaios não controlados	11
Tabela 5 Escala GRADE próteses Carpentier Edwards pericárdicas versus próteses suínas	13
Tabela 6 Ensaios próteses Carpentier-Edwards pericárdicas versus próteses sem base metálica	14
Tabela 7 Escala GRADE Ensaios próteses Carpentier-Edwards pericárdicas versus próteses sem base metálica	16
Tabela 8 Ensaios próteses biológicas versus mecânicas	18
Tabela 9 Escala GRADE próteses Carpentier-Edwards pericárdicas versus próteses mecânicas	19



## Índice de figuras

Figura 1 - Fluxograma seleção de estudos	8
Figura 2 - Metanálise da letalidade operatória, ensaios não controlados	10
Figura 3 - Metanálise da mortalidade global, ensaios não controlados	10
Figura 4 - Metanálise da retroca, ensaios não controlados	10
Figura 5 - Metanálise da letalidade operatória, próteses Carpentier-Edwards pericárdicas versus próteses suínas	12
Figura 6 - Metanálise da mortalidade global, próteses Carpentier-Edwards pericárdicas versus próteses suínas	13
Figura 7 - Metanálise da retroca - próteses Carpentier-Edwards pericárdicas versus próteses suínas	13
Figura 8 - Metanálise da letalidade operatória entre próteses Carpentier-Edwards pericárdicas versus próteses sem base metálica	15
Figura 9 - Metanálise da mortalidade global entre próteses Carpentier-Edwards pericárdicas versus próteses sem base metálica	15
Figura 10 - Metanálise da retroca entre próteses Carpentier-Edwards pericárdicas versus próteses sem base metálica	15
Figura 11 - Metanálise da letalidade operatória entre próteses Carpentier-Edwards pericárdicas versus próteses mecânicas	18
Figura 12 - Metanálise da mortalidade global entre próteses Carpentier-Edwards pericárdicas versus próteses mecânicas	19
Figura 13 - Metanálise da retroca entre próteses Carpentier-Edwards pericárdicas versus próteses mecânicas	19

## **Índice de quadros**

Quadro 1 Classificação de sintomas de insuficiência cardíaca da NYHA

1

## Lista de abreviações e siglas

ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária

DATASUS Departamento de informática do Sistema Único de Saúde do Brasil

GRADE Graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde (*Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation*)

IC Intervalo de Confiança

METS Equivalente metabólico, um MET equivale ao número de calorias que um corpo consome em repouso

NYHA Sociedade de Cardiologia de Nova Iorque (*New York Heart Association*)

OR Razão de chances (*odds ratio*)

PCE Prótese Carpentier-Edwards

PICOS Acrônimo de "P": população; "I": intervenção; "C": controle; "O": *outcome* ou desfecho e "S": *studies* ou tipos de estudos.

**Resumo:**

Magliano, C.A.S. - Eficácia das próteses Carpentier-Edwards pericárdicas: revisão sistemática com metanálise. Rio de Janeiro, 2014. Dissertação de Mestrado em Avaliação de Tecnologias em Saúde – Instituto Nacional de Cardiologia.

**Fundamento:** As lesões valvares são comuns no Brasil e formam um conjunto de doenças com significativa redução da qualidade e expectativa de vida. A troca valvar é frequentemente necessária quando a cirurgia é indicada para aumentar a qualidade de vida e a sobrevida dos portadores de valvulopatias. As próteses Carpentier-Edwards pericárdicas são o substituto valvar mais utilizado ao redor do mundo, mas a sua utilização no Brasil é limitada aos serviços particulares, pois não há recomendação para sua incorporação pelo Ministério da Saúde.

**Objetivos:** Avaliar a eficácia das próteses Carpentier-Edwards pericárdicas nas cirurgias de troca valvar mitral ou aórtica, em pacientes adultos.

**Métodos:** Através de revisão sistemática com busca no Pubmed, Embase, Cochrane e Lilacs, foram avaliadas com metanálise as taxas de retroca, letalidade operatória e mortalidade global das próteses cardíacas Carpentier-Edwards pericárdicas em relação a outras próteses cardíacas, biológicas ou mecânicas. Foram selecionados estudos que compararam os resultados de curto e longo prazo, envolvendo as próteses Carpentier-Edwards pericárdicas, implantadas em pacientes adultos, na posição mitral ou aórtica, com outras próteses biológicas ou mecânicas. Dois revisores independentes participaram da seleção dos artigos e da extração de dados. As discordâncias foram resolvidas por consenso. A avaliação da qualidade de evidência foi realizada pelo autor principal, utilizando os critérios GRADE, *Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation* (Graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde).

**Resultados:** Ao todo foram selecionados 28 ensaios incluindo 17.269 participantes. Os estudos foram subdivididos em 5 grupos: 11 ensaios não controlados (taxa de mortalidade hospitalar igual a 5%, retroca 4% e mortalidade global 27%); 8 ensaios comparativos entre próteses biológicas e mecânicas (*odds ratio* (OR) ou razão de chances da mortalidade hospitalar 1,26, intervalo de confiança (IC) 95% 0,49 - 3,25; OR mortalidade global 1,39 IC 95% 0,72 - 2,68; OR retroca 4,92 IC 95% 2,43 - 9,96); 4 ensaios comparativos entre próteses Carpentier-Edwards pericárdicas e suínas (OR mortalidade hospitalar 0,74 IC 95% 0,46 - 1,17; OR mortalidade global 0,64 IC 95% 0,16 - 2,45; OR retroca 0,48 IC 95% 0,14 - 1,63); 4 ensaios comparativos entre próteses com e sem base metálica (OR mortalidade hospitalar 1,59 IC 95% 0,40 - 6,24; OR mortalidade global 0,8 IC 95% 0,25 - 2,52; OR retroca 0,32 IC 95% 0,05 - 1,84). Selecionado apenas um ensaio comparativo entre próteses Carpentier-Edwards e próteses pericárdicas, onde não foi observada diferença significativa em relação à mortalidade hospitalar ou global, mas favorável às próteses Carpentier em relação à retroca em um tempo de acompanhamento inferior a 5 anos (0% versus 7,4%  $p < 0,05$ ).

**Limitações:** Devido à pequena quantidade de estudos, principalmente de ensaios randomizados e de longo prazo, ausência de estudos nacionais, importante heterogeneidade e baixa qualidade de evidência, não foi possível definir se há uma superioridade, equivalência ou inferioridade das próteses Carpentier-Edwards em relação a outros modelos de próteses. São necessários novos estudos, preferencialmente ensaios randomizados e com melhor qualidade, para que possamos estabelecer a eficácia das próteses Carpentier-Edwards em relação às outras próteses biológicas ou mecânicas

**Conclusões:** A baixa qualidade de evidência para os resultados nos leva a uma considerável incerteza sobre a magnitude dos efeitos e, portanto, à uma recomendação fraca. Decidimos não recomendar a incorporação das próteses Carpentier-Edwards pericárdicas.

## Abstract

Magliano, C.A.S. **Carpentier – Edwards pericardial prosthesis efficacy: systematic review and metaanalysis.** Rio de Janeiro, 2014. Dissertation presented to obtain MSc degree on Evaluation of Health Technologies - Instituto Nacional de Cardiologia.

**Introduction:** Valvular heart disease is common in Brazil and is responsible for a significant reduction in quality of life and life expectancy among affected individuals. Valvular replacement is often necessary whenever surgery is indicated to improve the quality of life or to prolong survival of patients with valvular heart disease. The Carpentier - Edwards pericardial prosthesis are the most used worldwide, but its use in Brazil is limited to private institutions as the Brazilian Health's Ministry has not adopted its use in public hospitals.

**Purpose:** To evaluate the efficacy of the Carpentier-Edwards pericardial prosthesis in mitral or aortic valve replacement surgery in adult patients.

**Methods:** We performed a systematic review of studies found in Pubmed, Embase, Cochrane, and Lilacs databases comparing the reoperation rates, hospital mortality and overall mortality of patients submitted to valve replacement surgery using Carpentier-Edwards pericardial prosthesis against other cardiac prosthesis, biological or mechanical. All data obtained entered a meta-analysis to test the differences in those parameters, both in short and long term between pericardial Carpentier-Edwards prosthesis and other biological or mechanical prosthesis implanted in adult patients in the mitral or aortic position. Two independent reviewers participated in the selection of articles and data extraction. Disagreements were resolved by consensus. The quality of the evidence was evaluated by the primary author using the GRADE criteria.

**Results:** A total of 28 trials including 17,629 individuals were selected. The kind of studies were categorized as follows: 11 uncontrolled trials (hospital mortality 5%, reoperation 4% and all-cause mortality 27%); 8 comparative trials between biological and mechanical prosthesis (hospital mortality OR 1.26; 95% CI 0.49 – 3.25; all-cause mortality OR 1.39; 95% CI 0.72–2.68; reoperation OR 4.92; 95% CI 2.43–9.96;) 4 comparative trials between porcine and Carpentier-Edwards prosthesis (hospital mortality OR 0.74; 95% CI 0.46–1.17; all-cause mortality OR 0.64; 95% CI 0.16 –

2.45; reoperation OR 0.48; 95% CI 0.14–1.63); 4 comparative trials between Carpentier-Edwards and stentless prosthesis (hospital mortality OR 1.59; 95% CI 0.40–6.24; all-cause mortality OR 0.8; 95% CI 0.25–2.52, and reoperation OR 0.32; 95% CI 0.05–1.84). Only one comparative essay between pericardial prostheses was found and there was no significant difference considering mortality, but it was favorable to Carpentier-Edwards prosthesis regarding reoperation, even though it was a study with less than 5 years of follow-up (0 % vs. 7.4 %  $p < 0.05$ ).

**Limitations:** The small number of studies, in particular randomized trials, the absence of economic impact studies, high heterogeneity and low evidence quality did not allow to determine whether the use of Carpentier-Edwards pericardial prosthesis is superior or not to the use of other prosthesis models. Further studies are needed, preferably randomized trials, in order to establish the efficacy of the Carpentier-Edwards prosthesis against other biological or mechanical prosthesis. We concluded as a weak recommendation against using Carpentier-Edwards prosthesis.

**Conclusions:** A low quality of evidence for the outcomes leaves considerable uncertainty about magnitude of benefits and thus dictates a weak recommendation. We considered do not recommend Carpentier-Edwards prosthesis to be incorporated.

## 1. Introdução

Esta revisão sistemática sobre a utilização das próteses Carpentier-Edwards pericárdicas foi elaborada como parte do curso de Mestrado em Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) do Instituto Nacional de Cardiologia (INC).

A avaliação sobre a incorporação desta tecnologia pelo Ministério da Saúde foi demandada pelo serviço especializado em doenças orovalvares do Instituto Nacional de Cardiologia (INC).

Através desta revisão, pretende-se elaborar uma recomendação sobre a incorporação das próteses em questão, apresentando a síntese e análise dos dados existentes na literatura a respeito da sua eficácia.

### 1.1 Descrição da doença

#### 1.1.1 Aspectos clínicos

Os pacientes que necessitam de reparo ou de troca valvar comumente se encontram em classe funcional III ou IV da NYHA, *New York Heart Association* (Sociedade de Cardiologia de Nova Iorque) conforme o quadro 1, apresentando uma redução considerável da capacidade funcional (1).

**Quadro 1** - Classificação de sintomas de insuficiência cardíaca da NYHA

I	Sem sintomas e nenhuma limitação em atividades rotineiras; mais de 6 METs na ergometria;
II	Leves sintomas e limitações em atividades rotineiras. Confortáveis no repouso. De 4 a 6 METs na ergometria;
III	Com limitação importante na atividade física; atividades menores que as rotineiras produzem sintomas. Confortáveis somente em repouso. 2 a 4 METs na ergometria; e



IV	Graves limitações. Sintomas presentes mesmo em repouso. Não toleram a ergometria.
----	--

A utilização de procedimentos terapêuticos invasivos para correção das lesões valvares provocadas por doenças estruturais do coração é muitas vezes a única opção capaz de restaurar a função dessas valvas, propiciando o remodelamento reverso das cavidades cardíacas (retorno do coração ao seu tamanho normal), a recuperação da função ventricular e a remissão dos sintomas. O restabelecimento da função valvar é realizado por técnicas reconstrutivas denominadas plástica valvar ou, na impossibilidade dessa, por meio da substituição da valva lesada por substitutos valvares (próteses mecânicas ou biológicas), ou ainda utilizando-se homoenxertos heterólogos ou enxertos autólogos (2).

### **1.1.2 Epidemiologia da doença orovalvar no Brasil**

No Brasil, a doença valvar representa significativa parcela das internações por doença cardiovascular. Diferente de países mais desenvolvidos, a febre reumática é a principal etiologia, responsável por até 70% dos casos (2).

A valvopatia mitral reumática mais comum é a dupla disfunção não balanceada (insuficiência e estenose em diferentes estágios de gravidade) manifestada entre a segunda e a quinta décadas de vida. O prolapso da valva mitral, no Brasil, é a segunda causa de insuficiência mitral, cuja evolução depende da intensidade do prolapso (2).

A valvopatia aórtica tem apresentação bimodal, e nos indivíduos jovens destacam-se a etiologia reumática e a doença congênita bicúspide, enquanto nos idosos prevalece a doença aórtica senil (2).

Outras etiologias menos comuns relacionadas à disfunção valvar são: endocardite infecciosa, síndrome coronária aguda, dissecção da aorta, cardiopatias congênitas e lesão valvar degenerativa ou traumática.

Segundo levantamento do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), o implante de prótese valvar correspondeu a 17,4% das cirurgias cardiovasculares de alta complexidade, realizadas de janeiro de 2008 a agosto de 2010, sendo a segunda cirurgia cardiovascular mais frequente e responsável pelo consumo de cerca de 25% dos investimentos nesta área.

## 1.2. Descrição da tecnologia

As biopróteses Carpentier-Edwards pericárdicas são as próteses biológicas mais utilizadas mundialmente (3, 4), e alguns especialistas sugerem que estas possuem taxa de degeneração estrutural inferior a de outras próteses cardíacas (5).

A prótese Carpentier-Edwards pericárdica é uma prótese de segunda geração, presente no mercado desde 1980, desenhada para minimizar a taxa de deterioração valvar. Os novos modelos, já aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), baseados no aprimoramento do modelo Perimount incluem a Magna Ease e a Magna TFX.

De acordo com o fabricante, Edwards Lifescience, as vantagens destes novos modelos seriam:

- Baixo perfil, facilitando a inserção e a aortotomia;
- Base metálica baixa, aumentando a liberação do óstio coronariano;
- Anel de sutura em concha que facilita o encaixe anatômico;
- Maiores áreas de orifício efetivo que geram menores gradientes;
- Aprimoramento da Perimount, base com excelente desempenho;
- Utilização do exclusivo processo Carpentier-Edwards ThermaFix, uma tecnologia anticalcificação que resulta em maior durabilidade da prótese.

## 2. Objetivos

### 2.1. Objetivo Geral

Avaliar a eficácia das próteses Carpentier-Edwards pericárdicas (PCE) implantadas em posição mitral ou aórtica, em relação a outras próteses cardíacas.

### 2.2. Objetivos específicos

Avaliar as taxas de mortalidade hospitalar, retroca e mortalidade global entre pacientes adultos, submetidos à troca valvar mitral ou aórtica, tendo como intervenção as PCE e comparadores outros tipos de próteses valvares:

- Próteses biológicas suínas,
- Próteses biológicas sem base metálica (*stentless*),
- Outras próteses biológicas pericárdicas e
- Próteses mecânicas.

### 3. Métodos

#### 3.1. Estratégia de busca

##### 3.1.1. Definição da pergunta

A especificação da pergunta orientadora baseou-se no formato "PICOS" Acrônimo de "P": população; "I": intervenção; "C": comparador; "O": *outcome* ou desfecho; "S": *studies* ou tipo de estudo, conforme tabela 1.

**Tabela 1** - Termos de pesquisa

População	Adultos submetidos ao implante de próteses cardíacas em posição mitral ou aórtica.
Intervenção	Próteses Carpentier-Edwards pericárdicas.
Comparador	Próteses biológicas ou mecânicas.
Desfechos	Mortalidade hospitalar, mortalidade global e retroca.
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e coortes.

Acrônimo PICOS: P (população), I (intervenção), C (comparador), O (*outcome* ou desfecho) e S (*study* ou tipo de estudo)

##### 3.1.2. Definição dos desfechos

Letalidade operatória: total de mortos, em relação ao número de pacientes operados, até 30 dias da cirurgia, independentemente da causa da morte.

Mortalidade global: total de mortos ao final do acompanhamento, em relação ao número de pacientes operados, independentemente da causa da morte.

Retroca: nova cirurgia para troca da prótese implantada, em relação ao número de pacientes operados.

##### 3.1.3. Bases de dados

A busca foi finalizada em 30 de maio de 2013, utilizando filtros e descritores de acordo com a tabela 2. Os títulos foram selecionados por pares e as divergências resolvidas por consenso.

**Tabela 2 - Estratégia de busca**

	ESTRATÉGIA DE BUSCA
PUBMED	("Heart Valve Prosthesis"[MeSH Terms] OR "Heart Valve Prosthesis Implantation"[MeSH Terms] OR "bioprosthesis"[MeSH Terms]) AND ("carpentier-edwards"[TW] OR perimount[TW] OR magna[TW]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND "adult"[MeSH Terms]) AND ((Review[ptyp] OR systematic[sb] OR Multicenter Study[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp]) AND "loattrfull text"[sb]).
EMBASE	'carpentier edwards bioprosthesis'/exp AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND ('clinical article' OR 'clinical study' OR 'clinical trial' OR 'cohort analysis' OR 'comparative effectiveness' OR 'comparative study' OR 'controlled clinical trial' OR 'controlled study' OR 'intermethod comparison' OR 'major clinical study' OR 'observational study' OR 'prospective study' OR 'randomized controlled trial' OR 'retrospective study').
COCHRANE Central	"Carpentier-Edwards" or Bioprosthesis or "Heart Valve Prosthesis" OR "Heart Valve Prosthesis Implantation" OR perimount OR magna.
LILACS	"carpentier edwards".

#### 3.1.4. Pesquisa em outras fontes

Foram pesquisados nas referências dos estudos selecionados e junto aos médicos demandantes desta avaliação outros possíveis ensaios elegíveis. Não foi utilizada limitação de idioma ou de data.

### **3.1.5. Critérios de inclusão:**

1. Protéses Carpentier-Edwards pericárdicas de segunda geração ou mais modernas.
2. Pacientes adultos.
3. Posição mitral ou aórtica.
4. Avaliação de letalidade operatória, mortalidade ou retroca. Para mortalidade e retroca foram incluídos apenas estudos com um tempo de acompanhamento mínimo de 5 anos.
5. Tipo de estudo: metanálises, revisões sistemáticas, estudos randomizados e coortes.

### **3.1.6. Critério de exclusão:**

1. Cardiopatias congênitas.

### **3.1.7. Extração de dados**

Os dados relativos ao tipo de estudo, período, local, tipo de intervenção e comparador, número de participantes, faixa etária, tempo de acompanhamento, perda de acompanhamento, tipo de prótese, letalidade operatória, mortalidade global e retroca foram extraídos pelo autor e revisados por um par antes de sua inclusão. As divergências foram solucionadas por consenso.

## **3.2. Avaliação da qualidade da evidência**

A qualidade de evidência entre os estudos agrupados em metanálises foi avaliada utilizando-se a escala GRADE, através de critérios de qualidade metodológica descritos na Cochrane Handbook (6).

## **3.3. Avaliação da perda de acompanhamento**

A perda de acompanhamento foi registrada e considerada no julgamento da qualidade de evidência, porém não foram construídas diferentes análises que considerassem o melhor ou pior cenário.

### **3.4. Síntese dos dados**

Os dados estatísticos foram agrupados utilizando o software Cochrane RevMan versão 5.2 (8). Aplicamos o modelo de efeito randômico e a magnitude de efeito foi avaliada através do *Odds Ratio* (OR), com um intervalo de confiança de 95%. Apresentamos também uma síntese narrativa dos achados.

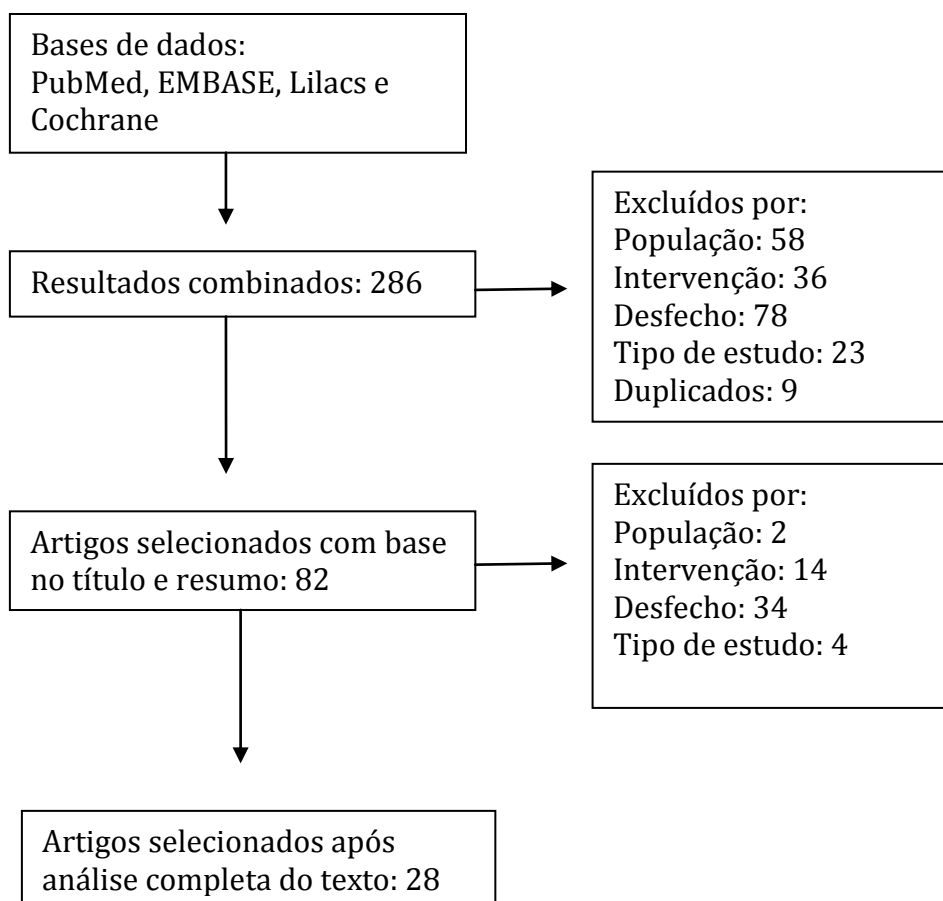
#### **3.4.1. Avaliação da heterogeneidade e subgrupos**

A heterogeneidade observada foi explorada com análise de metarregressão utilizando as variáveis presentes no formulário de extração. A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada utilizando como parâmetro a inconsistência ( $I^2$ ) (9).

## 4. Resultados

A estratégia de busca inicial resultou em 283 referências, sendo acrescentadas três coortes com base nas referências dos artigos incluídos, totalizando 286 artigos. Após a exclusão de estudos duplicados e dos artigos considerados irrelevantes com base nos títulos e resumos, restaram 82 referências que foram avaliadas através da leitura completa. Destas, nenhuma revisão Cochrane foi identificada, um artigo foi selecionado da base Lilacs, 24 da PUBMED e três da EMBASE. O fluxograma abaixo (figura 1) resume as etapas de busca e os critérios de exclusão:

**Figura 1-** Fluxograma da seleção de estudos



Dentre as 28 publicações que alcançaram os critérios de inclusão para esta revisão, quatro estudos eram randomizados (10-13) e 24 observacionais (4, 7, 14-35). Os ensaios foram publicados entre 1976 (35) e 2011 (21). No total, participaram 17.269 pacientes, 11.945 submetidos ao implante das próteses Carpentier-Edwards pericárdicas e 5.324 servindo como controle.

Apresentaremos os resultados de acordo com o comparador:

- Estudos não controlados,
- Próteses biológicas suínas,
- Próteses biológicas sem base metálica (*stentless*),
- Outras próteses biológicas pericárdicas e
- Próteses mecânicas.

O número de estudos identificados estão resumidos na tabela 3.

**Tabela 3** - Quantidade de estudos de acordo com os subgrupos de comparadores e tempo de acompanhamento das próteses Carpentier-Edwards pericárdicas

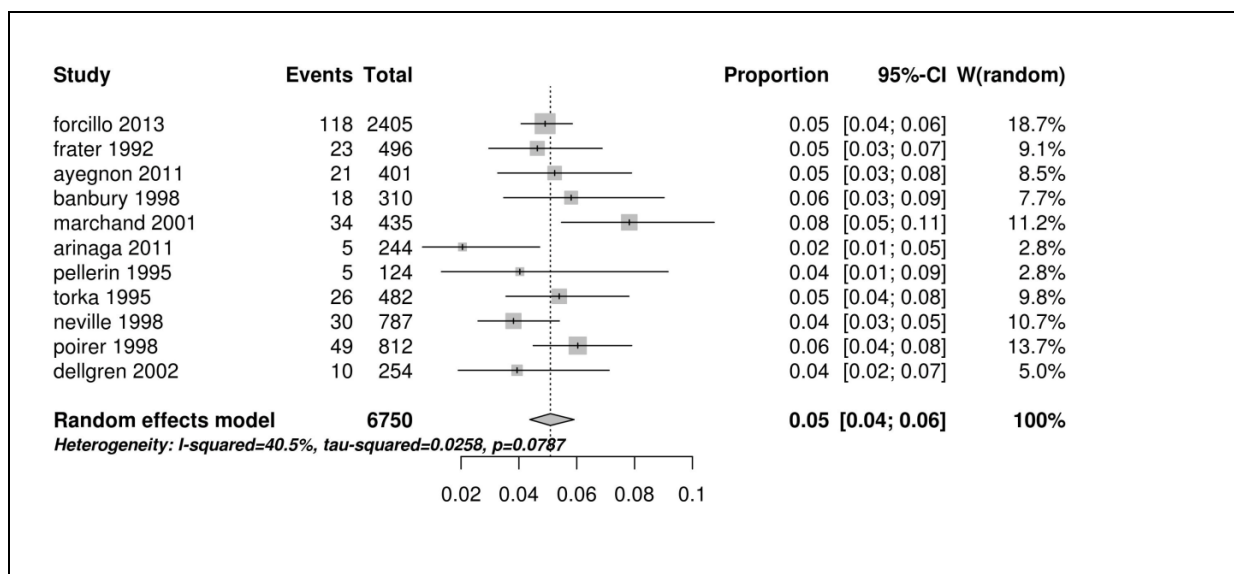
<b>Comparador</b>	<b>Total de estudos</b>	<b>Estudos com mais de cinco anos de acompanhamento</b>
Não controlado	11	7
Suínas	4	2
Sem base metálica	4	2
Pericárdicas	1	0
Mecânicas	8	3

#### **4.1. Resultados dos ensaios não controlados.**

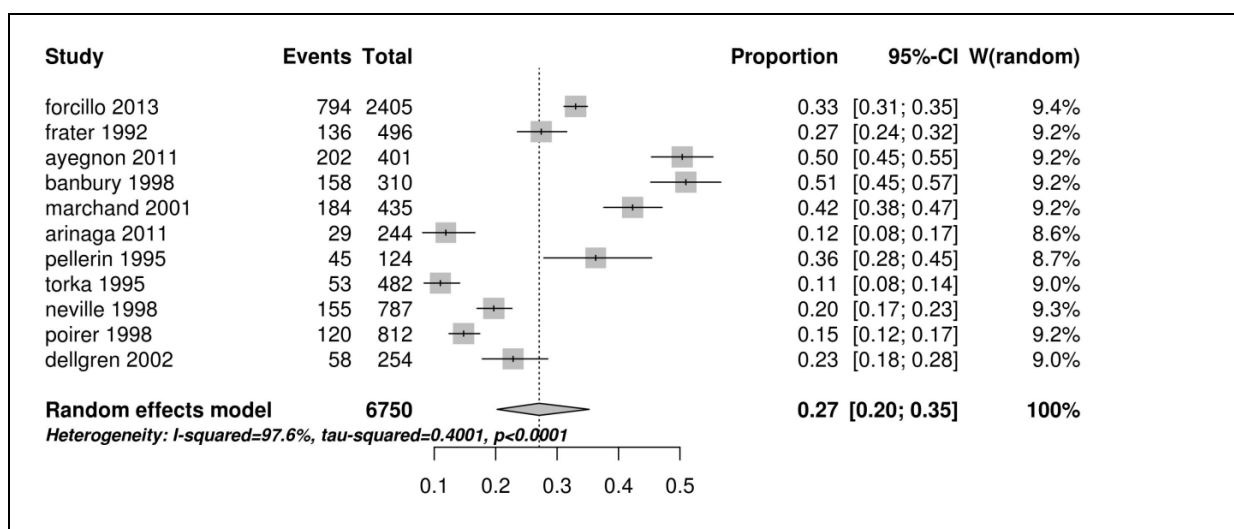
Onze ensaios descreveram a experiência dos serviços com as próteses Carpentier-Edwards pericárdicas, sem a comparação direta com outras próteses (4, 21-30). Dois estudos foram realizados nos Estados Unidos (22, 24), três no Canadá (21, 29, 30), um no Japão (4) e os demais na Europa. Foram avaliados 6.750 pacientes e observadas taxas médias de letalidade operatória de 5%, retroca 4% e mortalidade global 27% ao final de um tempo médio de seguimento de 5,9 anos. As metanálises destes estudos sem comparador encontram-se a seguir (Figuras 2 a 4):



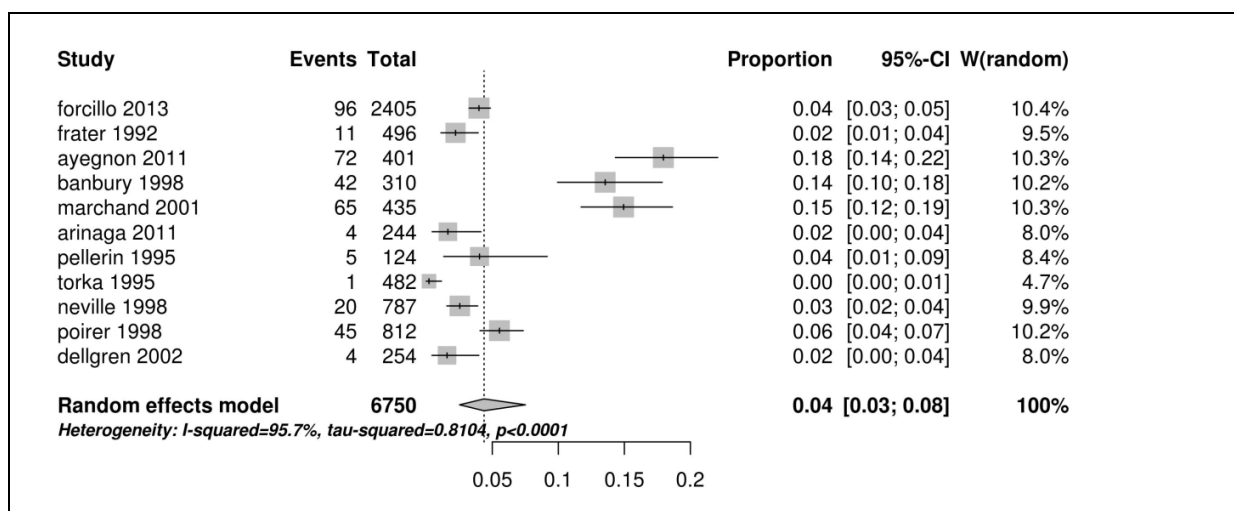
**Figura 2 - Metanálise da letalidade operatória, ensaios não controlados**



**Figura 3 - Metanálise da mortalidade global, ensaios não controlados**



**Figura 4 - Metanálise da retroca, ensaios não controlados**



Os dados obtidos com as metanálises dos ensaios não controlados obtiveram grande heterogeneidade e de acordo com a escala GRADE, observou-se qualidade de evidência muito baixa (Tabela 4).

**Tabela 4** - Escala GRADE para ensaios não controlados

<b>Desfechos</b>	<b>Participantes (estudos)</b>	<b>Qualidade da evidencia (GRADE)</b>	<b>Efeito (IC 95%)</b>
Letalidade operatória	6750 (11 estudos)	Muito baixa <sup>1</sup>	0,05 (0,04 a 0,06)
Mortalidade global	6750 (11 estudos)	Muito baixa <sup>1,2,3</sup>	0,27 (0,20 a 0,35)
Retroca	6750 (11 estudos)	Muito baixa <sup>1,2,3</sup>	0,04 (0,03 a 0,08)

<sup>1</sup> Avaliação indireta (ausência de um grupo controle).

<sup>2</sup> Avaliação indireta (tempo curto de seguimento).

<sup>3</sup> Inconsistência (heterogeneidade importante -  $I^2 > 50\%$ ).

Para explorar a heterogeneidade dos ensaios não controlados, foi utilizada uma metarregressão com análise das seguintes variáveis: período do estudo, proporção de homens, percentual de revascularização concomitante a troca valvar, faixa etária, posição da valva (mitral, aórtica ou mista), percentual de reoperação, proporção de insuficiência valvar, estenose ou doença valvar mista, quantidade de pacientes em classe funcional III ou IV, função ventricular esquerda ao ecocardiograma, país onde foi realizada a cirurgia e tempo de acompanhamento. A metarregressão identificou o tempo de acompanhamento como a principal variável, responsável por 84% da heterogeneidade.

## 4.2. Resultados das PCE versus próteses suínas

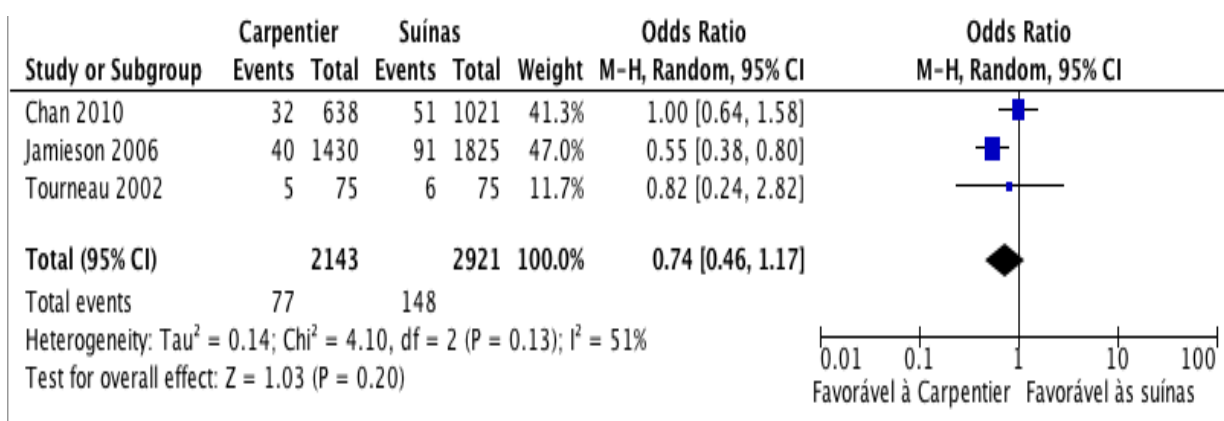
Quatro publicações com próteses suínas como comparador foram identificadas nesta revisão (31-34). Um estudo foi excluído (34) da metanálise por ter comparado próteses Carpentier de segunda geração com próteses suínas de primeira geração e implantadas em períodos diferentes, 1991 a 2002 para Carpentier, 1974 a 1996 para as suínas. Estes fatores juntos geraram um viés importante a favor das próteses pericárdicas.

As três publicações usadas para a metanálise eram compostas de coortes realizadas na França (31, 33) e no Canadá (31, 32). Observou-se um menor tempo de acompanhamento no grupo Carpentier em duas referências: 5,4 versus 7,9 anos (31) e 3,9 versus 5,6 anos (32). Isto pode ter influenciado os resultados de retroca e mortalidade global favoravelmente às próteses Carpentier.

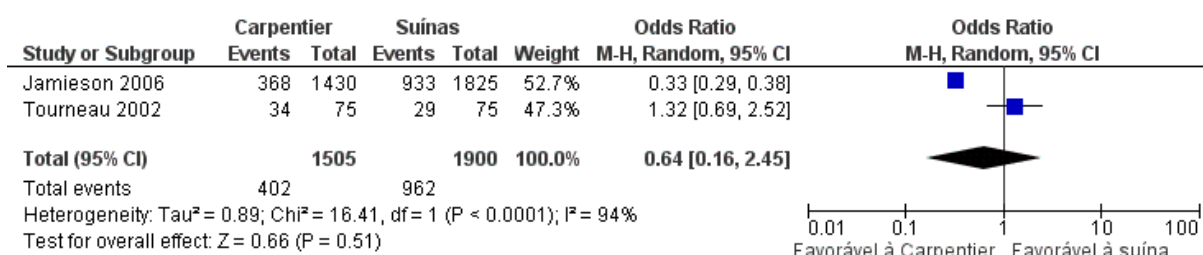
Entre estas três referências, duas tiveram tempo de acompanhamento superior a cinco anos:  $6,5 \pm 3,3$  anos (33) e  $5,4 \pm 4$  anos (31), sendo utilizadas para avaliação de retroca e mortalidade global.

Os resultados obtidos com as metanálises apresentaram importante heterogeneidade e não identificaram diferença significativa entre as próteses conforme as figuras 5 a 7. De acordo com a escala GRADE, observou-se uma qualidade de evidência muito baixa (Tabela 5).

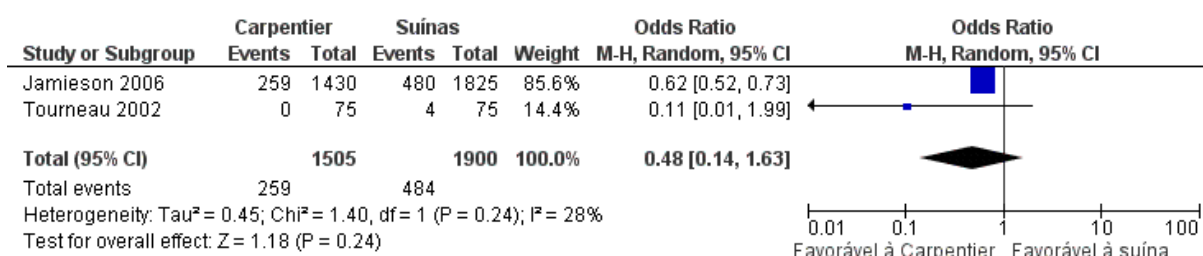
**Figura 5** - Metanálise da letalidade operatória, próteses Carpentier-Edwards pericárdicas versus próteses suínas



**Figura 6** - Metanálise da mortalidade global, próteses Carpentier-Edwards pericárdicas versus próteses suínas



**Figura 7** - Metanálise da retroca - próteses Carpentier-Edwards pericárdicas versus próteses suínas



**Tabela 5** - Escala GRADE - próteses Carpentier-Edwards pericárdicas versus próteses suínas

Desfechos	Participantes (estudos)	Qualidade da evidencia (GRADE)	Efeito OR (IC 95%)
Letalidade operatória	5064 (3)	Muito baixa <sup>1</sup>	0,74 (0,46 a 1,17)
Mortalidade global	3405 (2)	Muito baixa <sup>1,2,3</sup>	0,63 (0,16 a 2,46)
Retroca	3405 (2)	Muito baixa <sup>1,2</sup>	0,48 (0,12 a 1,90)

<sup>1</sup> Imprecisão.

<sup>2</sup> Avaliação indireta (tempo curto de seguimento).

<sup>3</sup> Inconsistência (I<sup>2</sup> > 94%).

### 4.3. Resultados das PCE versus próteses sem base metálica

Identificamos quatro estudos comparativos entre estes modelos, uma coorte (14) e três ensaios randomizados (10-12), todos realizados entre 1995 e 2002. O número de participantes nestes ensaios era pequeno e o tempo de acompanhamento muito diferente, prejudicando a comparação dos resultados, conforme a tabela 6.

**Tabela 6** - Ensaios próteses Carpentier-Edwards pericárdicas versus próteses sem base metálica

Referência	País	N intervenção	N comparador	Acompanhamento
Risteski 2008	Alemanha	20	20	5 anos
Cohen 2010	Canadá	53	46	10,3 anos
Chambers 2006	Londres	85	75	1 ano
Borger 2005	Canadá	427	310	2,3 anos

O ensaio de Risteski et al (12), com reduzido número de participantes, concluiu que após 5 anos, não houve diferença em relação a desempenho hemodinâmico, regressão de massa ventricular ou desfechos clínicos.

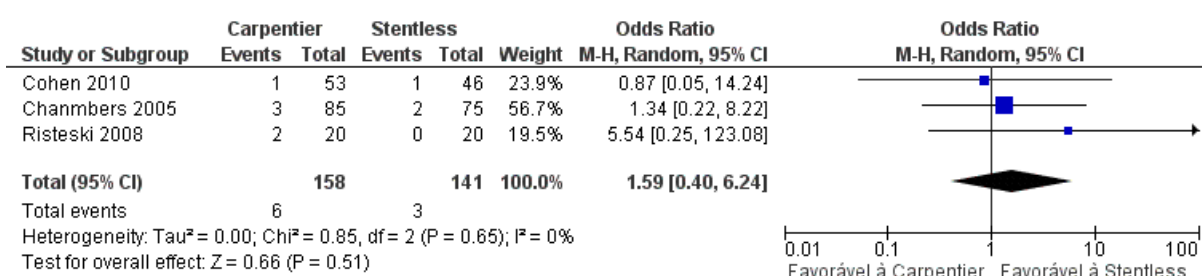
O ensaio de Cohen et al (13), único estudo com tempo de acompanhamento superior a dez anos, teve perda de acompanhamento significativa (18%) e os autores concluíram que não houve diferença significativa entre os desfechos regressão da massa ventricular, retroca ou mortalidade.

Chambers et al (14) apresentaram resultados de apenas 1 ano de acompanhamento e não constataram diferença em relação a redução da massa ventricular ou desfechos clínicos.

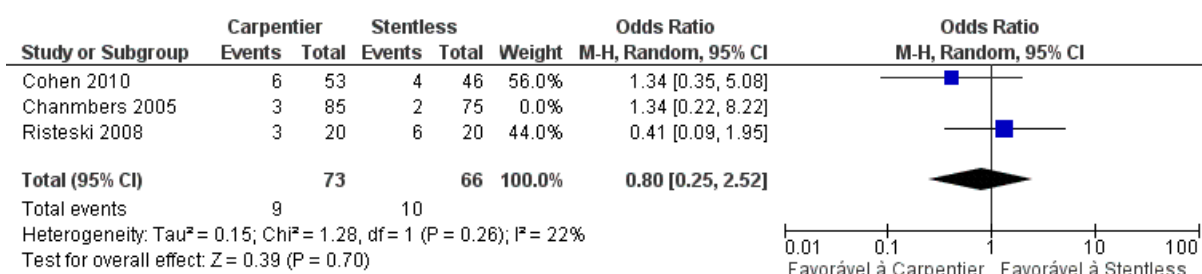
O estudo de Borger et al (16), envolvendo o maior número de participantes, era o único não randomizado. No grupo intervenção, além das próteses Carpentier-Edwards Perimount também constavam próteses Mosaic Medtronic e havia significativa diferença de faixa etária entre os grupos (média de idade de 65 anos no grupo intervenção e 72 anos no grupo comparador). Os autores concluíram através da análise multivariada que as próteses sem base metálica demonstraram menor mortalidade em cinco anos.

Para realização da metanálise optamos pela utilização apenas dos ensaios randomizados. Os resultados não apresentaram heterogeneidade significativa, mas apresentam limitações importantes por serem baseados apenas em dois pequenos estudos e com qualidade de evidência baixa de acordo com a escala GRADE (Tabela 7). Os resultados não demonstraram haver diferença significativa entre as próteses conforme as figuras 8 a 10.

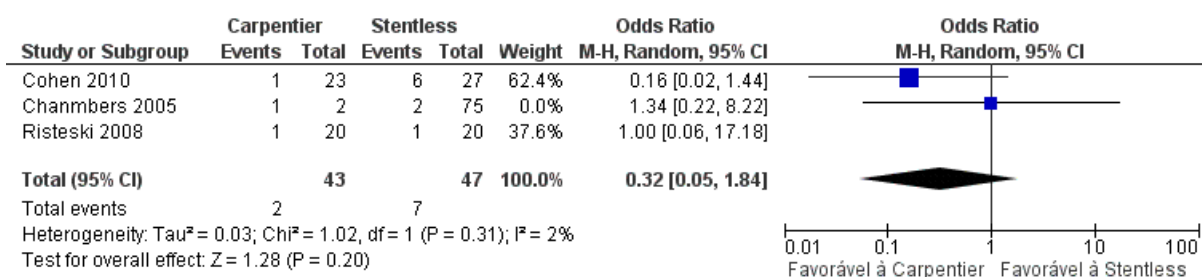
**Figura 8** - Metanálise da letalidade operatória entre próteses Carpentier-Edwards pericárdicas versus próteses sem base metálica



**Figura 9** - Metanálise da mortalidade global entre próteses Carpentier-Edwards pericárdicas versus próteses sem base metálica



**Figura 10** - Metanálise da retroca entre próteses Carpentier-Edwards pericárdicas versus próteses sem base metálica



**Tabela 7 - Escala GRADE próteses Carpentier-Edwards pericárdicas versus próteses sem base metálica**

<b>Desfechos</b>	<b>Participantes (estudos)</b>	<b>Qualidade da evidencia (GRADE)</b>	<b>Efeito OR (IC 95%)</b>
Letalidade operatória	299 (3)	Baixa <sup>2,3</sup>	OR 1,59 (0,40 a 6,24)
Mortalidade global	139 (2)	Baixa <sup>1,2,3</sup>	OR 0,80 (0,25 a 2,52)
Retroca	139 (2)	Baixa <sup>1,2,3</sup>	OR 0,32 (0,05 a 1,84)

<sup>1</sup> Avaliação indireta (tempo curto de seguimento).

<sup>2</sup> Imprecisão.

<sup>3</sup> Risco de viés (perda de seguimento de 18%).

#### **4.4. Resultados das próteses Carpentier-Edwards pericárdicas versus outras próteses pericárdicas**

Apenas um estudo comparando diferentes próteses pericárdicas foi encontrado. O estudo de Tourneau et al (15) comparou a prótese Carpentier-Edwards pericárdica com a prótese Pericarbon pericárdica, entre 1987 e 1994, na França. Participaram 81 pacientes em cada grupo, com tempo de acompanhamento médio de 4,8 anos para o grupo Carpentier e 4,4 anos para o grupo Pericarbon. Neste ensaio, foi observada uma taxa de degeneração valvar superior nas próteses Pericarbon, havendo diferença significativa em relação a retroca (0% versus 7,4% p <0,05) mas sem diferença em relação a letalidade operatória ou global.

#### **4.5. Resultados das próteses Carpentier-Edwards pericárdicas versus próteses mecânicas**

Entre os estudos identificados nesta revisão, apenas um (13) foi randomizado. Foram comparadas 147 próteses Carpentier-Edwards pericárdicas e suínas (biológicas) com 149 próteses St Jude e Carbomedics (mecânicas) implantadas entre 1995 e 2003 na posição aórtica. Neste ensaio italiano, com tempo de acompanhamento médio de 8,8 anos, foi observada significativa menor taxa de retroca com as próteses mecânicas (5,5% versus 20,4%;  $p=0,0003$ ), não havendo diferença significativa para letalidade operatória (2,6% mecânicas versus 3,9% biológicas;  $p=0,4$ ) ou mortalidade global (27,5% mecânicas versus 30,6% biológicas;  $p=0,6$ ).

Nos estudos Badhwar 2012 e Khan 2001 também foram analisadas próteses pericárdicas e suínas no mesmo grupo, enquanto nos demais estudos, apenas as próteses Carpentier-Edwards pericárdicas faziam parte da intervenção.

Para esta revisão, como o objetivo não era o de comparar próteses biológicas com próteses mecânicas, mas sim PCE versus próteses mecânicas, foram selecionados apenas os estudos cuja intervenção continha apenas próteses Carpentier-Edwards pericárdicas. Ao todo, oito ensaios foram selecionados (7, 13, 16-20, 35). O período da realização variou de 1976 a 2009, incluindo estudos mais recentes, como o Badhwar 2012 (2003 a 2007) e estudos mais antigos, como o Khan 2001 (1976 a 2001). Uma importante limitação quando analisamos estudos não randomizados entre próteses biológicas e mecânicas é a diferença na faixa etária, que tende a ser maior no grupo das próteses biológicas (Tabela 8).

Dentre os oito ensaios selecionados, as próteses mecânicas apresentaram taxas de mortalidade globais significativamente menores em cinco (16-18, 20, 35) e de retroca em três (7, 13, 35) estudos. Um único estudo (19) não observou superioridade das próteses mecânicas, não havendo diferença significativa entre as próteses. Neste, o pequeno número de participantes (49 no grupo de próteses biológicas, 46 no grupo de próteses mecânicas) e o curto e diferente tempo de acompanhamento (3,5 anos no grupo de próteses biológicas versus 6,2 anos no grupo de próteses mecânicas ( $p<0,001$ )) podem ter sido responsáveis por estes resultados.

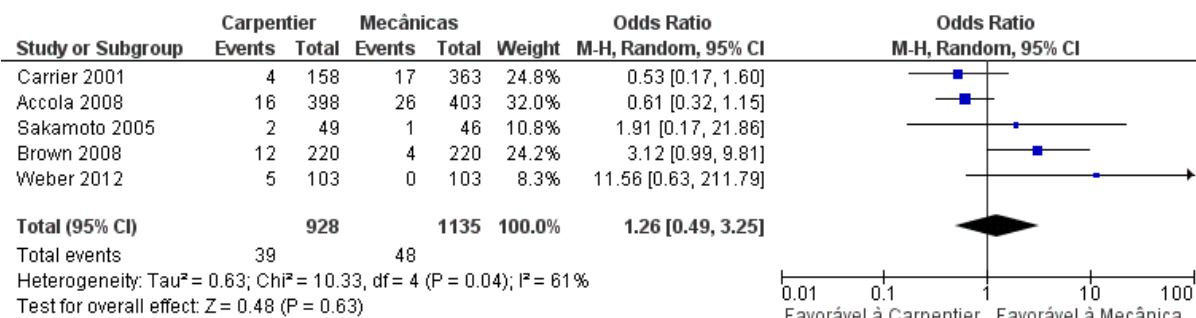


**Tabela 8** - Ensaios próteses biológicas versus mecânicas

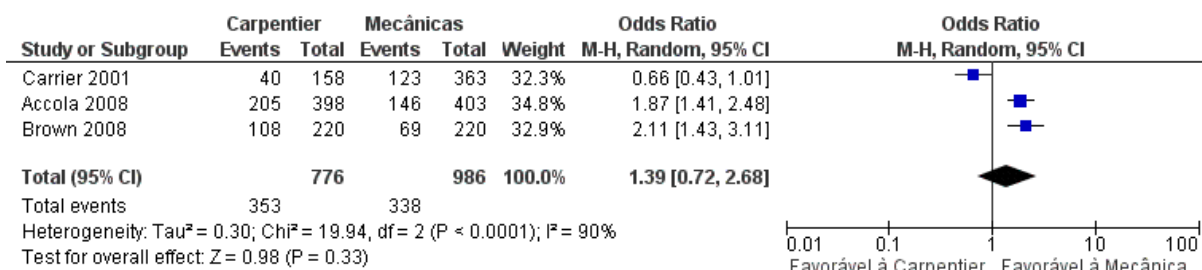
Referência	Acompanhamento (anos)		Idade (anos)	
	Intervenção	Controle	Intervenção	Controle
Badhwar 2012	4	4	58,6 ± 8,8	52,7 ± 9,8
Khan 2001	20	20	72 ± 12,6	64,5 ± 12,9
Stassano 2009	8,8	8,8	63,5 ± 3,9	64 ± 7,6
Brown 2008	6,3	8,6	66,6 ± 4,1	65,7 ± 3,9
Carrier 2001	7	4	61 ± 3	61 ± 3
Weber 2012	2,7	2,7	55 ± 9,3	50 ± 9,3
Sakamoto 2005	3,5	6,2	68,8 ± 7,1	54 ± 9,6
Accola 2008	6,3	5,3	74,5 ± 4,4	73,9 ± 4,5

De acordo com a escala GRADE, foi observada qualidade de evidência muito baixa ou baixa para os ensaios que compararam as PCE com as próteses mecânicas (Tabela 9).

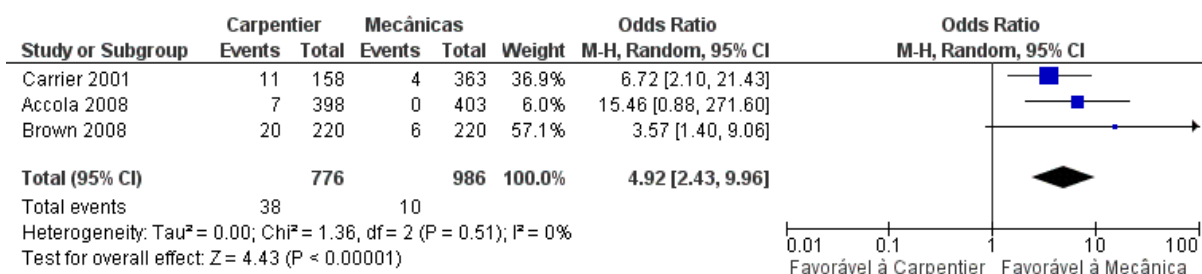
Apesar das limitações descritas e da ausência de diferença significativa em relação à letalidade operatória ou mortalidade global quando comparadas PCE com próteses mecânicas, a taxa de retroca foi significativamente menor quando utilizada as próteses mecânicas (Figuras 11 a 13).

**Figura 11** - Metanálise da letalidade operatória entre próteses Carpentier-Edwards pericárdicas versus próteses mecânicas

**Figura 12** - Metanálise da mortalidade global entre próteses Carpentier-Edwards pericárdicas versus próteses mecânicas



**Figura 13** - Metanálise da retroca entre próteses Carpentier-Edwards pericárdicas versus próteses mecânicas



**Tabela 9** - Escala GRADE próteses Carpentier-Edwards pericárdicas versus próteses mecânicas

Desfechos	Participantes (estudos)	Qualidade da evidencia (GRADE)	Efeito OR (IC 95%)
Letalidade operatória	2063 (5)	Muito baixa <sup>1,2,3</sup>	OR 1.26 (0.49 a 3.25)
Mortalidade global	1762 (3)	Muito baixa <sup>1,2,3,4</sup>	OR 1.39 (0.72 a 2.68)
Retroca	1762 (3)	Baixa <sup>1,4,5</sup>	OR 4.92 (2.43 a 9.96)

<sup>1</sup> Imprecisão.

<sup>2</sup> Avaliação indireta (tempo curto de seguimento).

<sup>3</sup> Inconsistência (I<sup>2</sup> 90%).

## 5. DISCUSSÃO

As próteses Carpentier-Edwards pericárdicas são consideradas por alguns especialistas como capazes de apresentar uma durabilidade superior às demais próteses cardíacas biológicas e semelhante à durabilidade das próteses mecânicas, com a vantagem de não necessitar de anticoagulação. Esta revisão sistemática foi elaborada com o objetivo de responder a uma solicitação dos médicos do serviço orovalvar do Instituto Nacional de Cardiologia quanto a possibilidade de incorporação desta tecnologia.

Para avaliar o potencial benefício clínico deste modelo de prótese buscamos as evidências dos benefícios relacionados à letalidade operatória, retroca e mortalidade global em comparação com outros modelos.

O planejamento inicial para esta dissertação considerava um número maior de variáveis. Os grupos que iriam compor as metanálises seriam formados de acordo com o desfecho (letalidade operatória, mortalidade global e retroca), comparador (próteses suínas, pericárdicas, sem base metálica e mecânicas), posição (mitral, aórtica ou mista), tempo de acompanhamento (inferior a cinco anos, entre cinco e dez anos ou superior a dez anos) e a faixa etária (superior ou inferior a 65 anos). Porém, devido à escassez de dados, e com base na metarregressão, a faixa etária e a posição não foram analisadas separadamente. O tempo de acompanhamento para a avaliação da retroca e mortalidade global foi estabelecido empiricamente como no mínimo cinco anos.

Os resultados obtidos foram apresentados e serão discutidos de acordo com os subgrupos de comparadores presentes nos ensaios: ensaios não controlados, próteses suínas, próteses mecânicas, próteses pericárdicas e próteses sem uma base metálica.

## 5.1 Ensaio não controlados

Entre os estudos não controlados, a falta de um comparador e da randomização neste tipo de estudo é responsável por importantes limitações quando agrupamos os resultados em uma metanálise. Inevitavelmente, torna-se impossível homogeneizar muitos possíveis fatores de confundimento tais como diferentes períodos de observação, países, técnicas e equipes cirúrgicas, além do tempo de acompanhamento, acarretando em grande heterogeneidade dos valores. Os resultados obtidos com a metanálise dos ensaios não controlados nesta revisão confirmaram esta limitação, sendo encontrado um  $I^2$  maior do que 95% para os desfechos retroca e mortalidade global.

Entre os estudos incluídos, observou-se uma clara relação entre o tempo de acompanhamento e os desfechos. A taxa de retroca variou de 0,2% (27) a 18% (23) para um tempo de acompanhamento respectivamente de  $1,7 \pm 1,7$  anos e  $8,9 \pm 3,1$  anos, sendo não coincidentemente os estudos com o menor e o maior tempo de acompanhamento respectivamente. A mortalidade global variou de 11% (27) a 51% (24). Neste estudo com maior mortalidade, o tempo de acompanhamento foi de  $8,8 \pm 3,7$  anos, segundo maior tempo de acompanhamento.

Em relação a outros estudos na literatura, como base para comparação, em pacientes com mais de 65 anos de idade submetidos à troca valvar aórtica, a taxa de deterioração estrutural com bioprótese suínas é menor do que 10% em 10 anos (36). Naqueles com implante de próteses biológicas,  $11,4 \pm 3,5\%$  estavam livres de reoperação após um tempo de acompanhamento de 20 anos (2). Nenhum estudo desta revisão acompanhou os pacientes por tempo superior a dez anos, e nos 3 estudos com tempo médio de acompanhamento superior a 8 anos, a taxa de retroca foi de 13,5% (24), 14,9% (25) e 18% (23).

Em conclusão, a metanálise dos ensaios sem comparador demonstraram uma grande heterogeneidade e baixa qualidade, limitando a confiança nestes resultados, tornando as comparações com outros modelos muito limitadas, não sendo porém identificadas diferenças evidentes em relação a dados da literatura atual.

## **5.2. PCE versus próteses suínas**

Em relação às biopróteses suínas, assim como as pericárdicas, estas são utilizadas para substituição valvar desde 1970. Nos anos oitenta, foram criadas as biopróteses de segunda geração com o objetivo de reduzir a deterioração estrutural e melhorar os parâmetros hemodinâmicos. Apesar das inovações tecnológicas, a sua influência sobre desfechos importantes como mortalidade ou retroca na comparação entre estes dois modelos de próteses biológicas ainda possuem dados insuficientes para uma conclusão a respeito da superioridade ou não de um determinado modelo (3).

Nesta revisão, apenas dois estudos preencheram os critérios e foram selecionadas para análise dos desfechos mortalidade global e retroca. Jamieson et al (33), com número significativamente maior de pacientes em relação ao Tourneau et al (35), (3255 versus 150), encontrou significativa superioridade das PCE. Este dado sugere possível superioridade deste modelo de prótese, mas os resultados devem ser interpretados com cautela: o tempo de acompanhamento, além de relativamente curto, cerca de seis anos em média, foi diferente entre as próteses. No estudo do Jamieson et al (33), as próteses suínas foram acompanhados por um período maior ( $7,9 \pm 4,9$  anos versus  $5,4 \pm 4$  anos), o que pode ter aumentado significativamente a chance de eventos neste subgrupo e favorecido as PCE. Ainda, ambos os ensaios eram não randomizados, sendo o viés mais evidente o de seleção. No grupo Jamieson et al (33), o grupo das próteses suínas era composto de pacientes com maior número de cirurgias prévias de revascularização (3% versus 1%,  $p < 0,001$ ) e maior número de revascularizações concomitantes à troca valvar (43% versus 18%,  $p = 0,001$ ).

A escassez de dados limitou a metanálise a apenas dois estudos. A realização de uma metanálise com um número reduzido de referências possui valor

questionável, porém optamos por apresentar os resultados combinados para avaliar se a diferença detectada no maior ensaio permaneceria quando combinássemos os resultados.

Considerando os resultados obtidos com a metanálise, onde não é observada diferença estatística entre os desfechos pesquisados, além da pequena quantidade de ensaios identificados com tempo de acompanhamento superior a cinco anos e a baixa qualidade de evidências, não é possível estabelecer a superioridade de um determinado modelo de prótese quando comparamos as PCE com as próteses suínas.

### **5.3. PCE versus próteses sem uma base metálica**

Outro importante modelo de prótese biológica é o *stentless*, construído com o objetivo de alcançar melhor hemodinâmica através de maior área efetiva obtida exatamente por não haver base metálica. Tal característica levaria a menores gradientes transpróticos e a maior regressão da massa ventricular, à custa de maior tempo cirúrgico e maiores dificuldades em caso de retroca (37).

Estes resultados levantam questões interessantes no que diz respeito ao verdadeiro impacto das diferenças hemodinâmicas entre os tipos de válvulas. Apesar de as áreas valvares efetivas e os gradientes serem cruciais na análise da função da válvula, as respostas clínicas com diferentes áreas ou gradientes variam não uniformemente. Por isso, ao avaliarmos os benefícios de uma válvula em particular, o objetivo deve ser a comparação dos resultados clínicos, tais como a sobrevida ou a necessidade de retroca, em vez de dados ecocardiográficos de curto prazo. Os trabalhos referentes aos modelos mais modernos das PCE como a bioprótese PERIMOUNT Magna TFX utilizaram exclusivamente desfechos secundários e por isso foram excluídos desta análise.

Ambos os modelos com e sem base metálica são considerados adequados para a troca valvar aórtica. Nossos resultados foram mais uma vez limitados pela pequena quantidade de ensaios, apenas dois, que apesar de serem randomizados, apresentaram perda de seguimento significativa e pequeno número de participantes, reafirmando a necessidade de mais estudos e prazo mais longo de seguimento para avaliar os resultados comparativos entre estas próteses.

### **5.4. PCE versus outras próteses pericárdicas**

A mesma conclusão a respeito da baixa qualidade e da falta de evidência pode ser considerada para a comparação entre as PCE com os outros modelos de biopróteses pericárdicas, onde apenas um ensaio foi encontrado e com tempo médio de seguimento inferior a cinco anos.

### **5.5. PCE versus próteses mecânicas**

A comparação entre as PCE e os modelos de próteses mecânicas envolve um debate importante entre próteses mecânicas e biológicas. Com o aprimoramento destas, surgiram questionamentos sobre qual a faixa etária ou condições em que as biopróteses trariam maior benefício, apesar de sua menor durabilidade.

Dados do ano de 2002 da Sociedade Americana de Cirurgiões Torácicos (39) mostraram que entre os pacientes submetidos à troca valvar aórtica, 33% receberam próteses mecânicas, 65% próteses biológicas e 2% enxertos homólogos. Apesar de haver um amplo consenso sobre o tipo de prótese a ser indicada em jovens e nos idosos, tal escolha nas idades entre 55 e 70 anos é considerada difícil. A preferência pelas próteses biológicas tem estreita relação com a idade do paciente porque a longevidade da prótese é inversamente proporcional à idade do paciente.

Em publicação recente, a Sociedade Americana de Cirurgia Torácica apresentou os resultados de 58.370 cirurgias isoladas da valva mitral, das quais 25.671 foram substituição valvar por próteses, mostrando uma dramática redução do uso de próteses mecânicas nesta última década (de 68% em 2000 para 37% em 2007), com aumento significativo do uso de próteses biológicas (2).

Apesar da tendência de maior utilização das próteses biológicas em detrimento das próteses mecânicas, foram observadas limitações importantes entre os estudos identificados nesta revisão que avaliaram esta questão. A primeira limitação é a falta de randomização. A escolha da prótese a ser implantada ficou a critério do cirurgião na maioria dos estudos, levando a um viés de seleção: pacientes mais jovens receberam próteses mecânicas e os mais idosos biológicas. Observa-se diferença significativa em relação à faixa etária em metade dos ensaios selecionados (16, 18, 19, 35). Outros vieses baseados em preferências também seriam possíveis, como indicar próteses mecânicas aos pacientes que aparentavam melhor saúde e por essa razão menor risco com a anticoagulação.

Para uma média de idade de  $67,3 \pm 3,8$  anos, a retroca foi a única variável em toda esta revisão que apresentou resultado estatisticamente significativo, sendo favorável às próteses mecânicas (OR 4,92, IC 95% 2,43 a 9,96).



## **6. Limitações**

De forma geral, uma importante limitação desta revisão foi a carência de estudos randomizados e de longo prazo. Estudos retrospectivos dependem da disponibilidade e qualidade das informações nos prontuários e estão sujeitos a muitos vieses. Foram incluídos apenas quatro ensaios randomizados dentre os 28 utilizados, nenhum estudo nacional. A maioria das análises resultou em uma fraca qualidade de evidência e com significativa heterogeneidade.

Há uma clara oportunidade de pesquisa nesta área, para definir através de ensaios randomizados e com boa qualidade se há ou não um modelo ou marca de prótese valvar que seja superior às demais. Mais especificamente, falta definir o modelo ideal para a posição mitral e aórtica, qual o ganho em relação à mortalidade hospitalar, mortalidade global ou retroca, e após quanto tempo poderíamos observar tal benefício. Uma avaliação econômica também deveria ser realizada.

Em 2 de abril de 2014 foi pesquisado no site [clinicaltrials](http://clinicaltrials.gov) por estudos em andamento relacionados às PCE. Identificadas 4 referências mas nenhum estudo do tipo cabeça a cabeça que tenha como objetivo a comparação relacionada a desfechos importantes para os pacientes.

## **7. Conclusão**

Dentre os desfechos avaliados, o único com magnitude de efeito significativa foi a taxa de retroca, porém favorável às próteses mecânicas.

Através das evidências atuais não é possível afirmar a superioridade, equivalência ou inferioridade das próteses Carpentier-Edwards pericárdicas em relação a outros modelos de próteses valvares.

## **8. Recomendação**

Recomendação fraca, contrária à incorporação.

## 9. Referências

1. Sociedade Brasileira de C. [Guidelines for cardiac rehabilitation]. Arquivos brasileiros de cardiologia. 2005 May;84(5):431-40. PubMed PMID: 15917979. Diretriz de reabilitacao cardiaca.
2. Sociedade Brasileira de C, Bacelar AC, Lopes AS, Fernandes JR, Pires LJ, Moraes RC, et al. [Brazilian Guidelines for Valve Disease - SBC 2011 / I Guideline Inter-American Valve Disease - 2011 SIAC]. Arquivos brasileiros de cardiologia. 2011;97(5 Suppl 1):1-67. PubMed PMID: 22286365. Diretriz Brasileira de Valvopatias - SBC 2011/ I Diretriz Interamericana de Valvopatias - SIAC 2011.
3. Puvimanasinghe JP, Takkenberg JJ, Eijkemans MJ, Steyerberg EW, van Herwerden LA, Grunkemeier GL, et al. Prognosis after aortic valve replacement with the Carpentier-Edwards pericardial valve: use of microsimulation. The Annals of thoracic surgery. 2005 Sep;80(3):825-31. PubMed PMID: 16122436.
4. Arinaga K, Fukunaga S, Tomoeda H, Hori H, Ueda T, Mori R, et al. Twelve-year experience with the Carpentier-Edwards pericardial aortic valve at a single Japanese center. Journal of artificial organs : the official journal of the Japanese Society for Artificial Organs. 2011 Sep;14(3):209-14. PubMed PMID: 21534012.
5. Wolff F L, Stiff J, Rohde L, Polanczyk C, Albuquerque L, Pagnoncelli A. Válvulas Cardíacas Biológicas Carpentier. Unimed Central de Serviços Auxiliares - RS, 2007.
6. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. Bmj. 2008 Apr 26;336(7650):924-6. PubMed PMID: 18436948. Pubmed Central PMCID: 2335261.
7. Carrier M, Pellerin M, Perrault LP, Page P, Hebert Y, Cartier R, et al. Aortic valve replacement with mechanical and biologic prosthesis in middle-aged patients. The Annals of thoracic surgery. 2001 May;71(5 Suppl):S253-6. PubMed PMID: 11388198. eng.
8. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.2. Copenhagen:The Nordic Cochrane Centre TCC, 2012.
9. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. Bmj. 2011;343:d5928. PubMed PMID: 22008217. Pubmed Central PMCID: 3196245.
10. Risteski PS, Martens S, Rouhollahpour A, Wimmer-Greinecker G, Moritz A, Doss M. Prospective randomized evaluation of stentless vs. stented aortic biologic prosthetic valves in the elderly at five years. Interactive cardiovascular and thoracic surgery. 2009 Apr;8(4):449-53. PubMed PMID: 19126556.
11. Cohen G, Zagorski B, Christakis GT, Joyner CD, Vincent J, Sever J, et al. Are stentless valves hemodynamically superior to stented valves? Long-term follow-up of a randomized trial comparing Carpentier-Edwards pericardial valve with the Toronto Stentless Porcine Valve. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2010 Apr;139(4):848-59. PubMed PMID: 20080264.
12. Chambers JB, Rimington HM, Hodson F, Rajani R, Blauth CI. The subcoronary Toronto stentless versus supra-annular Perimount stented replacement aortic valve: early clinical and hemodynamic results of a randomized comparison in 160 patients. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2006 Apr;131(4):878-2. PubMed PMID: 16580447.
13. Stassano P, Di Tommaso L, Monaco M, Iorio F, Pepino P, Spampinato N, et al. Aortic valve replacement: a prospective randomized evaluation of mechanical versus

biological valves in patients ages 55 to 70 years. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009 Nov 10;54(20):1862-8. PubMed PMID: 19892237.

14. Borger MA, Carson SM, Ivanov J, Rao V, Scully HE, Feindel CM, et al. Stentless aortic valves are hemodynamically superior to stented valves during mid-term follow-up: a large retrospective study. *The Annals of thoracic surgery*. 2005 Dec;80(6):2180-5. PubMed PMID: 16305867.

15. Le Tourneau T, Savoye C, McFadden EP, Grandmougin D, Carton HF, Hennequin JL, et al. Mid-term comparative follow-up after aortic valve replacement with Carpentier-Edwards and Pericarbon pericardial prostheses. *Circulation*. 1999 Nov 9;100(19 Suppl):II11-6. PubMed PMID: 10567272.

16. Badhwar V, Ofenloch JC, Rovin JD, van Gelder HM, Jacobs JP. Noninferiority of closely monitored mechanical valves to bioprostheses overshadowed by early mortality benefit in younger patients. *The Annals of thoracic surgery*. 2012 Mar;93(3):748-53. PubMed PMID: 22364968.

17. Brown ML, Schaff HV, Lahr BD, Mullany CJ, Sundt TM, Dearani JA, et al. Aortic valve replacement in patients aged 50 to 70 years: improved outcome with mechanical versus biologic prostheses. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2008 Apr;135(4):878-84; discussion 84. PubMed PMID: 18374773.

18. Weber A, Nouredine H, Englberger L, Dick F, Gahl B, Aymard T, et al. Ten-year comparison of pericardial tissue valves versus mechanical prostheses for aortic valve replacement in patients younger than 60 years of age. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2012 Nov;144(5):1075-83. PubMed PMID: 22341653.

19. Sakamoto Y, Hashimoto K, Okuyama H, Ishii S, Inoue T, Kinouchi K, et al. Carpentier-Edwards pericardial aortic valve in middle-aged patients: comparison with the St. Jude Medical valve. *The Japanese journal of thoracic and cardiovascular surgery : official publication of the Japanese Association for Thoracic Surgery = Nihon Kyobu Geka Gakkai zasshi*. 2005 Sep;53(9):465-9. PubMed PMID: 16200885.

20. Accola KD, Scott ML, Palmer GJ, Thompson PA, Sand ME, Suarez-Cavalier JE, et al. Surgical management of aortic valve disease in the elderly: A retrospective comparative study of valve choice using propensity score analysis. *The Journal of heart valve disease*. 2008 Jul;17(4):355-64; discussion 65. PubMed PMID: 18751463.

21. Forcillo J, Pellerin M, Perrault LP, Cartier R, Bouchard D, Demers P, et al. Carpentier-Edwards pericardial valve in the aortic position: 25-years experience. *The Annals of thoracic surgery*. 2013 Aug;96(2):486-93. PubMed PMID: 23684486.

22. Frater RW, Salomon NW, Rainer WG, Cosgrove DM, 3rd, Wickham E. The Carpentier-Edwards pericardial aortic valve: intermediate results. *The Annals of thoracic surgery*. 1992 May;53(5):764-71. PubMed PMID: 1570967.

23. Ayegnon KG, Aupart M, Bourguignon T, Mirza A, May MA, Marchand M. A 25-year experience with Carpentier-Edwards Perimount in the mitral position. *Asian cardiovascular & thoracic annals*. 2011 Feb;19(1):14-9. PubMed PMID: 21357312.

24. Banbury MK, Cosgrove DM, 3rd, Lytle BW, Smedira NG, Sabik JF, Saunders CR. Long-term results of the Carpentier-Edwards pericardial aortic valve: a 12-year follow-up. *The Annals of thoracic surgery*. 1998 Dec;66(6 Suppl):S73-6. PubMed PMID: 9930421.

25. Marchand MA, Aupart MR, Norton R, Goldsmith IR, Pelletier LC, Pellerin M, et al. Fifteen-year experience with the mitral Carpentier-Edwards PERIMOUNT pericardial bioprosthesis. *The Annals of thoracic surgery*. 2001 May;71(5 Suppl):S236-9. PubMed PMID: 11388194.

26. Pellerin M, Mihaileanu S, Couetil JP, Relland JY, Deloche A, Fabiani JN, et al. Carpentier-Edwards pericardial bioprosthesis in aortic position: long-term follow-up 1980 to 1994. *The Annals of thoracic surgery*. 1995 Aug;60(2 Suppl):S292-5; discussion S5-6. PubMed PMID: 7646175.
27. Torka MC, Salefsky BE, Hacker RW. Intermediate clinical results after aortic valve replacement with the Carpentier-Edwards pericardial bioprosthesis. *The Annals of thoracic surgery*. 1995 Aug;60(2 Suppl):S311-5. PubMed PMID: 7646179.
28. Neville PH, Aupart MR, Diemont FF, Sirinelli AL, Lemoine EM, Marchand MA. Carpentier-Edwards pericardial bioprosthesis in aortic or mitral position: a 12-year experience. *The Annals of thoracic surgery*. 1998 Dec;66(6 Suppl):S143-7. PubMed PMID: 9930436.
29. Dellgren G, David TE, Raanani E, Armstrong S, Ivanov J, Rakowski H. Late hemodynamic and clinical outcomes of aortic valve replacement with the Carpentier-Edwards Perimount pericardial bioprosthesis. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2002 Jul;124(1):146-54. PubMed PMID: 12091820.
30. Poirer NC, Pelletier LC, Pellerin M, Carrier M. 15-year experience with the Carpentier-Edwards pericardial bioprosthesis. *The Annals of thoracic surgery*. 1998 Dec;66(6 Suppl):S57-61. PubMed PMID: 9930418.
31. Jamieson WR, Germann E, Aupart MR, Neville PH, Marchand MA, Fradet GJ. 15-year comparison of supra-annular porcine and PERIMOUNT aortic bioprostheses. *Asian cardiovascular & thoracic annals*. 2006 Jun;14(3):200-5. PubMed PMID: 16714695.
32. Chan V, Kulik A, Tran A, Hendry P, Masters R, Mesana TG, et al. Long-term clinical and hemodynamic performance of the Hancock II versus the Perimount aortic bioprostheses. *Circulation*. 2010 Sep 14;122(11 Suppl):S10-6. PubMed PMID: 20837899.
33. Le Tourneau T, Vincentelli A, Fayad G, Savoye C, Fabre OH, Prat A, et al. Ten-year echocardiographic and clinical follow-up of aortic Carpentier-Edwards pericardial and supraannular prosthesis: a case-match study. *The Annals of thoracic surgery*. 2002 Dec;74(6):2010-5. PubMed PMID: 12643388.
34. Gao G, Wu Y, Grunkemeier GL, Furnary AP, Starr A. Durability of pericardial versus porcine aortic valves. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004 Jul 21;44(2):384-8. PubMed PMID: 15261935.
35. Khan SS, Trento A, DeRobertis M, Kass RM, Sandhu M, Czer LS, et al. Twenty-year comparison of tissue and mechanical valve replacement. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2001 Aug;122(2):257-69. PubMed PMID: 11479498.
36. Cohn LH, Collins JJ, Jr., Rizzo RJ, Adams DH, Couper GS, Aranki SF. Twenty-year follow-up of the Hancock modified orifice porcine aortic valve. *The Annals of thoracic surgery*. 1998 Dec;66(6 Suppl):S30-4. PubMed PMID: 9930412.
37. Kappetein AP, Takkenberg JJ, Puvimanasinghe JP, Jamieson WR, Eijkemans M, Bogers AJ. Does the type of biological valve affect patient outcome? *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2006 Aug;5(4):398-402. PubMed PMID: 17670601.